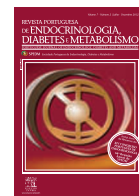




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

Preservação da fertilidade na mulher com cancro

Maria João Matos^{a,b,*}, Isabel Torres^c, Sónia Sousa^d, Paula Freitas^{a,b}, Davide Carvalho^{a,b}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^bFaculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^cServiço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

^dUnidade de Medicina da Reprodução, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 30 de julho de 2012

Aceite a 20 de outubro de 2012

Palavras-chave:

Preservação da fertilidade

Cancro

Embriões

Ovócitos

RESUMO

O aumento da sobrevivência das crianças e adultos jovens com cancro faz com que haja cada vez mais sobreviventes em idade reprodutiva, o que implica que a preservação da fertilidade seja uma questão cada vez mais valorizada tanto pelos doentes como pela comunidade científica. Apesar da reconhecida importância da discussão atempada com os doentes do risco de infertilidade associado ao cancro e ao tratamento antineoplásico, várias são as barreiras que fazem com que mais de metade dos oncologistas não aborde ainda por rotina estas questões. A criopreservação de embriões é o método mais bem estabelecido para preservar a fertilidade de doentes oncológicas, mas tem limitações bem reconhecidas, como a necessidade de estimulação prévia com gonadotrofinas e a de utilização de gâmetas masculinos. A criopreservação de ovócitos garante a liberdade reprodutiva da mulher, uma vez que não implica que haja um parceiro nem o recurso a um banco de esperma. Importantes desenvolvimentos técnicos nesta área, como protocolos de desidratação para diminuição do stress osmótico e crioferramentas para preservação de ovócitos, bem como o recurso a injeção intracitoplasmática (ICSI), com melhoria das taxas de fertilização, contribuíram para os avanços na sua implementação. A criopreservação de tecido ovário tem como vantagem não necessitar de estimulação hormonal prévia, não impondo atrasos no início do tratamento antineoplásico. Poderá ser proposta a mulheres selecionadas, idealmente inseridas em protocolos de investigação clínica. Os agonistas da GnRH são utilizados em vários centros durante a quimioterapia, mas a sua eficácia na preservação da função ovária e da fertilidade é muito controversa. Os dados até agora disponíveis não mostram aumento da incidência de malformações congénitas na descendência dos sobreviventes de cancro. Particular atenção deverá ser dada a mulheres submetidas a irradiação pélvica, por risco aumentado de abortamento, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento, e a mulheres submetidas a irradiação torácica ou a tratamento com antraciclinas, pelo risco de miocardiopatia. A existência de uma equipa multidisciplinar, constituída por oncologistas e outros clínicos envolvidos no tratamento de doentes com cancro, especialistas em Medicina da Reprodução (como ginecologistas, geneticistas, endocrinologistas), psicólogos, entre outros, permitirá ajudar a mulher a preservar a sua fertilidade de forma tão eficaz e atempada quanto possível, sem colocar em risco o sucesso do tratamento antineoplásico.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: matos.mjd@gmail.com (M.J. Matos).

Fertility preservation in female cancer patients

ABSTRACT

Keywords:
Fertility preservation
Cancer
Embryos
Oocytes

The increased survival rates in childhood and young adulthood cancer have resulted in a parallel rise in survivors of reproductive age. Accordingly, fertility preservation is an increasingly valued issue by patients and the scientific community. Despite the recognized importance of timely discussion with the patient about the infertility risk associated with cancer and anticancer treatment, there are several barriers that may explain why more than half the oncologists do not routinely address these issues further. Embryo cryopreservation is a well established method to preserve fertility in cancer patients, but the need for prior stimulation with gonadotrophins and the use of male gametes are recognized limitations. Oocyte cryopreservation guarantees women's reproductive autonomy, since it does not imply a partner or a sperm donor. Important technical developments in this area, along with improvement in fertilization rates with intracytoplasmic injection (ICSI), contributed to the progress in its implementation. Ovarian tissue cryopreservation has the advantage of not requiring prior hormonal stimulation, without imposing delays to the beginning of anticancer treatment. It may be offered to selected women, ideally integrated in clinical research protocols. GnRH agonists are used in various centers during chemotherapy, but their effectiveness in the preservation of ovarian function and fertility is controversial. Data so far available show no increased incidence of congenital malformations in the offspring of cancer survivors. Particular attention should be given to women undergoing pelvic irradiation, as there is an increased risk of miscarriage, preterm delivery and low birth weight, as well as to women undergoing thoracic irradiation or anthracycline treatment, for the risk of cardiomyopathy. A multidisciplinary team consisting of oncologists and other clinicians involved in cancer treatment, reproductive medicine specialists (as gynecologists, geneticists, endocrinologists), psychologists, among others, will help women to preserve their fertility as efficiently and timely as possible, without jeopardizing the success of anticancer treatment.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Nas duas últimas décadas tem-se assistido a um aumento significativo das taxas de sobrevivência dos doentes com cancro, particularmente no que diz respeito a neoplasias que afetam crianças e jovens adultos. Consequentemente, questões de qualidade de vida como a preservação da fertilidade são cada vez mais valorizadas.

Um em cada 570 indivíduos com idades entre os 20 e os 34 anos sobreviveu a um cancro diagnosticado na infância ou adolescência¹, e vários estudos têm vindo a demonstrar a importância dada pelos sobreviventes à possibilidade de maternidade e paternidade biológicas²⁻⁴.

Inquéritos efetuados a sobreviventes de cancro identificaram um aumento de stress emocional naqueles que ficaram inférteis pelo tratamento antineoplásico³⁻⁸.

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) recomendam que o doente seja informado do risco de infertilidade associado ao tratamento antineoplásico, bem como das opções disponíveis para preservação da fertilidade. Este assunto deve ser discutido o mais precocemente possível após o diagnóstico, e sempre antes do início de terapêutica gonadotóxica^{9,10}. A preservação da fertilidade deve ser individualizada. A melhor abordagem depende do tipo de tratamento gonadotóxico, tempo disponível, idade da doente, tipo de doença neoplásica, e da existência ou não de parceiro⁹. É de realçar a inexistência de ensaios clínicos aleatorizados com grande número de doentes ou de estudos com longas catamneses para avaliar os possíveis impactos dos tratamentos da fertilidade nos sobreviventes de cancro.

Barreiras na abordagem da preservação da fertilidade com o doente oncológico

Apesar destas recomendações, mais de 50% dos oncologistas reconhecem não abordar por rotina o tema da fertilidade com os seus doentes em idade reprodutiva. Várias são as barreiras

identificadas, nomeadamente: a atualização insuficiente, por parte dos oncologistas e restantes clínicos envolvidos no tratamento destes doentes, em relação aos métodos disponíveis para preservação da fertilidade, em parte pela falta de ligação às equipas de Medicina da Reprodução; pelas características do doente (prognóstico, sexo, idade, status parental, estado civil, capacidade financeira, orientação sexual, infeção VIH); pelo impacto negativo da doença; pela perceção da fertilidade como questão «menor»; pelo receio de agravamento do prognóstico devido ao atraso no início do tratamento a que alguns métodos de preservação de fertilidade se poderão associar; assim como por questões éticas e legais, como a utilização póstuma de gâmetas ou embriões e a preservação de fertilidade em doentes menores.

Risco de infertilidade no doente oncológico

Apesar do papel causal amplamente reconhecido do tratamento antineoplásico – quimioterapia, radioterapia e cirurgia – na infertilidade futura dos doentes oncológicos, o cancro *per se* tem sido apontado também como tendo um potencial efeito negativo sobre a fertilidade¹¹⁻¹⁶. É ainda de referir que o adiamento generalizado da maternidade / paternidade a que hoje se assiste, associado ao atraso imposto pela doença oncológica, faz com que a idade seja também um fator *etiológico* importante nestes doentes, tal como na restante população.

Cancro *per se* e infertilidade

No homem com cancro do testículo ou neoplasias hematológicas foram demonstradas taxas significativamente mais elevadas de azoospermia prévia ao tratamento antineoplásico do que em controlos, pelo que parece haver um efeito negativo daqueles tipos de cancro *per se* sobre a fertilidade¹¹⁻¹⁵. O efeito da doença sobre a fertilidade está menos bem comprovado em mulheres. Recentemente, em gâmetas de mulheres com linfoma de Hodgkin foram demonstradas pela primeira vez lesões significativas antes do tratamento.

O córtex do ovário destas mulheres foi comparado com o córtex de ovário de mulheres controlo (não tratadas, sem linfoma de Hodgkin). O exame histológico do córtex ovárico fresco mostrou que, nas doentes com linfoma de Hodgkin, os folículos apresentavam uma presença incomum de vacúolos claros quando comparados com grupo controlo (73,7% versus 5,7%). Ficou ainda demonstrado que os pequenos vacúolos se fundiam em grandes vacúolos autofágicos. A percentagem de folículos vacuolizados foi maior em doentes em estágio mais avançado e maior volume tumoral¹⁶.

Infertilidade associada ao tratamento antineoplásico na mulher

As lesões resultantes da quimioterapia no ovário são dependentes do fármaco e da dose utilizada, bem como da idade no tratamento. Doses progressivamente menores produzem falência ovárica à medida que avança a idade da mulher. A irradiação corporal total, abdominal ou pélvica pode causar lesão ovárica e uterina dependendo da dose de radiação, fracionamento e idade no tratamento. A elevação da FSH é atualmente o indicador bioquímico mais bem validado de insuficiência ovárica¹⁰. Duas determinações de FSH em níveis menopausais, com pelo menos um mês de intervalo, associadas a oligomenorreia ou amenorreia e a níveis baixos de estrogénios são fortemente sugestivos de falência ovárica. Contudo, nos últimos anos, a hormona antimülleriana tem sido considerada um indicador mais preciso da reserva ovárica do que a FSH¹⁷, tendo sido demonstrada a sua utilidade em mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia¹⁸⁻²⁰.

A maioria dos fármacos antineoplásicos atua sobre as células em divisão, pelo que afeta de forma preferencial as células da granulosa e da teca do ovário relativamente aos ovócitos. Os ovários de mulheres submetidas a tratamentos de quimioterapia têm um número normal ou ligeiramente diminuído de folículos primordiais, mas apresentam uma redução mais significativa de folículos maiores em maturação^{21,22}, o que indica um maior efeito da quimioterapia sobre o desenvolvimento folicular do que sobre os ovócitos. Em conformidade com estes achados histológicos, muitas mulheres desenvolvem amenorreia durante a quimioterapia, frequentemente associada a elevação das gonadotrofinas, mas em alguns casos, sobretudo se a idade for inferior a 40 anos, pode haver recuperação dos ciclos menstruais e mesmo da fertilidade meses a anos após o final da terapêutica²³⁻²⁵.

Tanto no homem como na mulher, as classes de fármacos mais ameaçadoras para a fertilidade são os agentes alquilantes, particularmente a ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosureias, clorambucil, melfalan, bussulfan e procarbazina. Os agentes alquilantes originam morte celular por alteração na síntese do ADN e na transcrição de ARN.

As células em proliferação, como as da medula óssea, tubo digestivo e folículos ováricos em crescimento, são mais vulneráveis aos efeitos tóxicos dos agentes alquilantes. Estes podem ser, contudo, igualmente citotóxicos para células em repouso, uma vez que não são específicos de ciclo celular. Os agentes alquilantes causam, assim, destruição direta dos ovócitos e depleção folicular, e podem originar fibrose cortical bem como lesão da vasculatura ovárica²⁶.

Relativamente à radioterapia, a probabilidade de falência ovárica prematura em doentes com idade igual ou superior a 20 anos é quase de 100% para doses de 15 Gy²⁷ (Tabela 1).

Preservação da fertilidade na mulher

Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões é um método bem estabelecido para preservação da fertilidade, disponível em todos os centros de reprodução medicamente assistida, e o único oficialmente reconhecido pela American Society of Reproductive Medicine e pela American Society of Clinical Oncology^{9,10}.

Tabela 1

Risco de amenorreia permanente em mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia⁹

Risco	Tratamento antineoplásico
Elevado (> 80%)	Transplante de células estaminais hematopoiéticas com ciclofosfamida / irradiação corporal ou ciclofosfamida / bussulfan Radioterapia – campo que incluía ovários
Intermédio	CMF, CEF, CAF × 6 ciclos em mulheres com idade ≥ 40 anos CMF, CEF, CAF × 6 ciclos em mulheres com 30-39 anos AC × 4 ciclos em mulheres com idade ≥ 40 anos
Baixo < 20%	ABVD CHOP × 4-6 ciclos CVP Terapêutica para LMA (antraciclina / citarabina) Terapêutica para LLA (multiagente) CMF, CEF, CAF × 6 ciclos em mulheres com idade < 30 anos AC × 4 ciclos em mulheres com idade < 40 anos
Mto baixo/Ausente	Vincristina, metotrexato, fluoruracilo
Desconhecido	Taxanos, oxaliplatino, irinotecano, Ac monoclonais, inibidores da tirosina cinase

AC: quimioterapia adjuvante para cancro da mama com doxorubicina / ciclofosfamida; ABVD: doxorubicina / bleomicina / vinblastina / dacarbazina; CAF, CEF, CMF: quimioterapia adjuvante para cancro da mama com combinações de ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracilo, doxorubicina, epirrubina; CHOP: ciclofosfamida / doxorubicina / vincristina / prednisona; CVP: ciclofosfamida / vincristina / prednisona.

Implica um período de aproximadamente duas semanas de estimulação ovárica com injeções diárias de gonadotrofinas e monitorização ecográfica do crescimento dos folículos. A maturação ovocitária final é obtida habitualmente com uma injeção de hCG. Os folículos maduros são posteriormente aspirados por via transvaginal sob controlo ecográfico, os ovócitos são fecundados e os embriões resultantes criopreservados.

A necessidade de estimulação ovárica implica um atraso de pelo menos 2 semanas no início do tratamento antineoplásico e a exposição a níveis elevados de estrogénios, podendo esta última ser prejudicial no caso de tumores hormono-sensíveis. Para as mulheres com estes tumores existem protocolos de estimulação que associam doses mais baixas de gonadotrofinas a um inibidor da aromatase (em geral o letrozole), ou ao tamoxifeno, permitindo uma elevação menos acentuada de estrogénios durante o ciclo de fertilização (Figura 1). A administração de um agonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) (ex: acetato de leuprolide 2 mg dose única; triptorelina 0,2 mg) para desencadear a ovulação, em lugar da tradicional hCG, limita a incidência da síndrome de hiperestimulação ovárica em doentes com uma resposta exagerada às gonadotrofinas²⁸.

A doente que está sob contraceção oral ou na fase lútea ou fase folicular precoce, pode iniciar rapidamente a estimulação ovárica. Em geral, os oncologistas deverão manter os contraceptivos orais na altura do diagnóstico uma vez que a estimulação poderá ser iniciada 1 a 2 dias após suspensão da pílula contracetiva²⁸.

No caso de ser possível iniciar a estimulação durante o cataménio, é habitualmente aplicado um protocolo clássico com antagonistas da GnRH, uma vez que se associa a um risco mais baixo de síndrome de hiperestimulação ovárica. Se for necessário iniciar de imediato a estimulação, noutra fase do ciclo menstrual, para evitar mais atrasos no início do tratamento antineoplásico, poder-se-á seguir um dos seguintes protocolos:

1. Administrar um antagonista da GnRH (3 mg dose única ou 250 µg durante 2-3 dias consecutivos); iniciar a estimulação com gonadotrofinas 5-7 dias depois; se nessa altura os níveis de estradiol forem elevados, adicionar antagonista da GnRH diário durante os primeiros 2 dias da estimulação com gonadotrofinas;
2. Administrar um contraceptivo oral 4-6 dias; associar um antagonista da GnRH 250 µg/dia nos últimos 2-3 dias de contraceptivo oral; iniciar estimulação ovárica 2 dias depois;

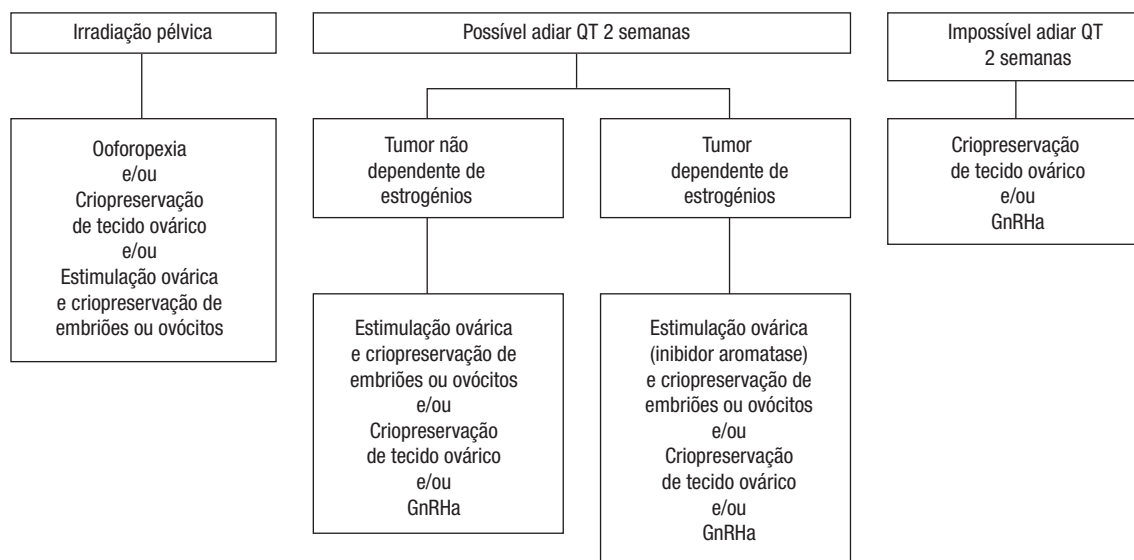


Figura 1. Preservação da fertilidade em mulheres pós-pubertária³². GnRHa: agonista da GnRH.

3. Na fase luteínica: iniciar antagonista da GnRH 250 µg/dia em simultâneo com as gonadotrofinas.

Além da necessidade de estimulação ovárica, a criopreservação de embriões implica também que haja uma fonte de gametas masculinos, o que exclui as mulheres sem parceiro fixo que não desejem recorrer a um banco de esperma. A lei portuguesa não permite, contudo, que uma mulher que não tenha parceiro recorra à criopreservação de embriões. Há algumas questões éticas relacionadas com a criopreservação de embriões de doentes oncológicas a considerar, nomeadamente no caso de morte da mãe ou da separação do casal antes da transferência. No primeiro caso, de acordo com a legislação portuguesa, os embriões poderão ser doados a casais inférteis ou para investigação médica, se previamente autorizado pelo casal, caso contrário serão destruídos. Em caso de separação do casal antes da transferência dos embriões, estes só poderão ser utilizados com a autorização de ambos os elementos do casal (Lei nº 32/2006 de 26 de julho).

Criopreservação de ovócitos

A criopreservação de ovócitos permite preservar a autonomia reprodutiva da mulher, uma vez que não implica a necessidade de gametas masculinos.

A criopreservação de ovócitos maduros requer estimulação ovárica, tal como anteriormente descrito para a criopreservação de embriões. O primeiro nascimento obtido a partir de ovócitos criopreservados foi publicado em 1986²⁹, mas os resultados obtidos nessa altura eram insatisfatórios, com taxas de sobrevivência e de fertilização dos ovócitos e de gravidez muito baixas. O elevado conteúdo em água do ovócito e a sensibilidade das estruturas internas à temperatura limitavam o sucesso da criopreservação de ovócitos. Importantes desenvolvimentos técnicos nesta área, como protocolos de desidratação para diminuição do stress osmótico e crioferramentas para preservação de ovócitos, bem como o recurso à injeção intracitoplasmática (ICSI), com melhoria das taxas de fertilização, contribuíram para os avanços nesta área^{28,30,31}. A ICSI deve ser por princípio utilizada, independentemente do espermograma, para reduzir o risco de insucesso na fertilização dos ovócitos criopreservados³².

Até ao final de 2004 tinham nascido aproximadamente 100 crianças a partir de ovócitos criopreservados, mas a percentagem de nascimentos por ovócito congelado era de 1 a 5%. Contudo, a

partir de 2005, com as técnicas de vitrificação, mais eficazes do que o congelamento lento dos ovócitos não fecundados, assistiu-se a um aumento daquelas taxas³³: mais de 1000 nascimentos foram já reportados com esta técnica e, de acordo com alguns centros, com taxas de gravidez semelhantes àsquelas que se obtêm com ovócitos a fresco^{34,35}. Apesar de ser ainda considerada uma técnica experimental pela ASRM, a criopreservação de ovócitos é utilizada em mais de 50% das clínicas de infertilidade dos EUA em doentes oncológicos³⁰.

Maturação de ovócitos *in vitro*

A colheita de ovócitos imaturos, *in situ* ou de tecido ovário excisado³⁶, é ainda uma técnica em fase experimental. Os ovócitos são amadurecidos *in vitro* em meio próprio antes do seu congelamento ou após descongelamento³⁷.

A colheita de ovócitos imaturos não implica estimulação prévia com gonadotrofinas, obviando preocupações em relação aos cânceros hormono-sensíveis^{38,39} e permitindo ainda evitar os atrasos no início da quimioterapia associados à estimulação hormonal. A colheita de ovócitos *in situ* é efetuada 38 horas após o *priming* com hCG, de forma ideal quando o maior folículo atingiu 10 a 12 mm^{40,41}. Nos casos em que não haja tempo suficiente, antes do início da quimioterapia, para a colheita não estimulada de ovócitos em fase folicular, pode ser considerada a colheita em fase luteínica^{42,43}. As grandes desvantagens desta técnica são a baixa taxa de sobrevivência e de fertilização dos ovócitos vitrificados após maturação *in vitro*, comparativamente à dos ovócitos maduros colhidos após estimulação ovárica^{41,44}, e a baixa taxa de gravidez quando comparada com a de ciclos convencionais de fertilização *in vitro*, pela menor taxa de implantação⁴⁵. Foram já descritas, no entanto, algumas gestações obtidas com ovócitos humanos imaturos congelados/descongelados e, embora os estudos de catamnese destas crianças sejam escassos, os resultados são promissores^{44,46,47}.

A técnica de maturação *in vitro* é promissora, mas o seu papel na preservação da fertilidade em doentes com cancro permanece ainda por avaliar²⁸.

Criopreservação de tecido ovário

A criopreservação de tecido ovário é um método considerado ainda experimental, devendo ser disponibilizado apenas no contexto de protocolos de investigação. Foram reportados menos

de 20 nascimentos na última década a partir de tecido ovárico criopreservado⁴⁸. São candidatas a este método mulheres com idade inferior a 35-37 anos, com reserva ovárica adequada à idade, que tenham programada quimioterapia ou outro tratamento associado a risco significativo de falência ovárica prematura. A criopreservação de tecido ovárico envolve a remoção da totalidade ou parte de um ovário e, assim, de uma parte substancial do capital folicular da doente, pelo que se justifica apenas em situações em que seja quase certa a perda de função ovárica no final do tratamento: quimioterapia com doses elevadas de agentes alquilantes (como a ciclofosfamida ou o bussulfan); irradiação corporal total ou abdominal: ooforectomia bilateral ou ooforectomia unilateral de ovário único restante⁴⁹. Deve ser excluída previamente metastização ovárica, pelo que é considerado habitualmente critério de exclusão a presença de neoplasias com risco elevado de metástases anexas (leucemias, cancro da mama metastizado, cancro do ovário, etc.). O linfoma de Hodgkin é considerado uma neoplasia de baixo risco^{50,51}. Após a colheita de tecido ovárico, é feita uma avaliação histológica para diagnóstico de micrometástases^{28,52,53}. Tem as vantagens de não atrasar de forma significativa o início do tratamento antineoplásico e de poder ser utilizada em mulheres pré-menarca.

A transplantação pode ser ortotópica (na fossa ovárica) ou heterotópica (ex. na parede abdominal peritoneal, na serosa uterina ou na parede abdominal ou antebraço por transplantação subcutânea).

O desenvolvimento folicular ocorre geralmente 4 a 5 meses após o transplante, mas observou-se uma variação entre 8 a 26 semanas. A funcionalidade do enxerto é muito variável, de 3 a 4 meses até aos 5 anos⁵¹.

As taxas de sucesso da criopreservação de tecido ovárico dependem da densidade folicular original do tecido ovárico, da quantidade de tecido transplantado, da idade da doente na altura da criopreservação, do método de congelamento / descongelamento, da lesão isquémica do enxerto, do ambiente hormonal e da técnica de transplantação⁵⁴.

A eficácia deste procedimento é difícil de avaliar, uma vez que o número de doentes submetidas a autotransplante de tecido ovárico comparativamente ao número de mulheres que o criopreservaram é muito limitado, mas estima-se uma taxa de gravidez por trans--plantação de 20 a 30%, embora a taxa de nascimentos possa ser menor^{48,55,56}.

Supressão ovárica com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas

Os agonistas da GnRH causam uma libertação inicial de gonadotrofinas hipofisárias, designado por efeito de explosivo (*flare-up*), que dura cerca de uma semana, seguido de hipogonadismo hipogonadotrófico por sub-regulação do recetor da GnRH. Este efeito inibitório poderá proteger o ovário durante a quimioterapia por manutenção dos folículos no estágio primordial/primário, diminuindo a sensibilidade ao tratamento gonadotóxico. Por outro lado, poderá diminuir a irrigação sanguínea ovárica⁵¹. Pela hiperestimulação ovárica inicial, os agonistas da GnRH devem ser iniciados pelo menos 1 semana antes do início da quimioterapia, e o seu efeito deverá durar até pelo menos 1 a 2 semanas após o final do tratamento. Caso a quimioterapia tenha que ser iniciada de imediato, deve ser utilizado simultaneamente um antagonista da GnRH durante 7 dias. A fármaco-proteção do ovário com agonistas da GnRH é um método mesmo em teoria controverso, tendo em conta que o crescimento inicial dos folículos é independente das gonadotrofinas.

Como efeitos secundários destacam-se os sintomas de hipoestrogenismo ou menopausicos, como fogachos ou secura vaginal, bem como a perda de massa óssea se o tratamento se prolongar por um período superior a 6 meses. Há ainda o risco teórico de diminuição da eficácia da quimioterapia no cancro da mama hormono-sensível, embora não haja evidência que comprove ou refute esta teoria. Na

ausência de dados conclusivos, os análogos da GnRH não devem ser usados em mulheres com este tipo de neoplasias sem que seja feita uma cuidadosa análise do seu risco/benefício³².

Estudos não aleatorizados sugeriram uma redução nas taxas de falência ovárica prematura com a utilização de agonistas da GnRH concomitantemente com a quimioterapia^{57,58}, mas a metodologia destes estudos foi criticada^{59,60}. Três meta-análises publicadas em 2009 e 2010 mostraram um efeito favorável da utilização concomitante dos análogos durante a quimioterapia na preservação da função ovárica⁶¹⁻⁶³.

Dois estudos aleatorizados mostraram uma melhoria das provas de reserva ovárica no grupo tratado com análogos, mas a taxa de gravidez espontânea foi semelhante entre os dois grupos^{57,64}. Dois outros estudos aleatorizados em doentes com linfoma de Hodgkin, o mais recente conduzido pelo German Hodgkin Study Group, não demonstraram qualquer eficácia nos análogos da GnRH no que diz respeito à preservação da reserva ovárica⁶⁵⁻⁶⁷.

O estudo ZORO também não mostrou diferenças significativas na restauração de ciclos menstruais espontâneos ou no perfil hormonal em mulheres com cancro da mama tratadas com análogos⁶⁸.

Apesar da discordância dos resultados entre diferentes estudos e da ausência de eficácia comprovada dos análogos da GnRH neste contexto, há muitos centros que os têm vindo a utilizar durante a quimioterapia. Estas doentes deverão, contudo, ser inseridas em ensaios clínicos, após discussão das demais opções disponíveis para preservação da fertilidade⁵¹.

Ooforopexia

A ooforopexia consiste na transposição habitualmente craniolateral do ovário, fixação e marcação com clips, de modo a conseguir a maior distância possível da principal área irradiada^{32,69,70}. Está indicada para manter a função menstrual e fertilidade em mulheres que vão ser submetidas a radioterapia pélvica. Pode ainda proceder-se a uma abordagem combinada consistindo na criopreservação de um dos ovários com transposição do ovário contralateral^{71,72}. As taxas de sucesso publicadas para a ooforopexia são muito inconsistentes, variando entre 16 e 90%. A transposição ovárica tem como possíveis complicações, a formação de cistos ováricos, aderências peritoneais, enfarte tubar e dor crónica⁷³⁻⁷⁵. Num grupo de 51 doentes submetidas a transposição ovárica foi necessária revisão cirúrgica em 9 para alívio da dor⁶⁹. Poderá ser necessário o posterior reposicionamento dos ovários no local anatómico original se, apesar da preservação da função ovárica, não ocorrer gravidez espontânea. Se for necessária fertilização *in vitro*, poderá ter que ser efetuada colheita de ovócitos do ovário transposto por via transabdominal (vs transvaginal)⁷⁶.

Gravidez em sobreviventes de cancro – complicações materno-fetais

País submetidos a tratamentos de quimioterapia, radioterapia ou ambos para cancro na infância não têm risco aumentado de malformações congénitas, doenças monogénicas ou alterações cromossómicas na descendência, de acordo com a quase totalidade dos estudos publicados⁷⁷⁻⁸⁵.

Resultados diferentes foram encontrados em 2 estudos. No primeiro, que incluiu 427 gravidezes de mulheres previamente submetidas a tratamento por tumor de Wilms, observou-se uma tendência para aumento do risco de malformações na descendência das previamente irradiadas ($p = 0,054$), independentemente da dose de radiação recebida⁸². Apesar de esta ser a maior série de seguimento de doentes com tumor de Wilms, o tamanho desta amostra é pequeno quando comparado com a de outras séries

que mostraram ausência de risco aumentado de malformações congénitas na descendência de indivíduos submetidos a radioterapia. Um outro estudo, que analisou dados de registos nacionais da Suécia e Dinamarca, encontrou um aumento ligeiro mas estatisticamente significativo do risco absoluto de malformações congénitas maior na descendência de homens com cancro (taxa absoluta de 3,7% vs 3,2% no grupo controlo; RR 1,7, 95% CI 1,05-1,31)⁸⁶. Uma explicação para estes achados, que contrariam a esmagadora maioria dos estudos prévios, é a de que a descendência dos sobreviventes de cancro é observada de forma mais apertada⁸⁷.

Os dados disponíveis não mostram efeitos adversos da quimioterapia prévia no risco de abortamento ou morte fetal^{78,83,88-90}.

A gravidez em mulheres previamente submetidas a irradiação pélvica associa-se a aumento de complicações como abortamento, parto pré-termo, baixo peso ao nascimento, placenta acreta e nados-mortos^{78,83,84,88,91-99}. O risco depende da dose total de radiação, do local irradiado e da idade da mulher na altura da irradiação, sendo o útero pré-pubertário particularmente sensível^{27,100,101}.

A toxicidade cardíaca a longo prazo do tratamento antineoplásico poderá complicar uma gravidez futura, por exemplo em mulheres com história de irradiação torácica prévia ou de terapêutica com antraciclina (daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina e mitoxantrona). Estas mulheres deverão ser avaliadas do ponto de vista cardíaco previamente à concepção¹⁰²⁻¹⁰⁶.

A descendência dos sobreviventes não tem risco aumentado de cancro, a menos que o cancro do progenitor se integre numa síndrome hereditária (ex: retinoblastoma). De acordo com o Comité de Ética da American Society for Reproductive Medicine, é eticamente aceitável o recurso ao diagnóstico genético pré-implantatário para evitar o nascimento de descendência com elevado risco de cancro hereditário¹⁰. Por outro lado, a gravidez não altera o risco de recidiva de nenhum tipo de cancro, com a possível exceção da doença trofoblástica gestacional. Em particular, o risco de recidiva de melanoma^{107,108} ou cancro da mama^{79,109,110} não parece aumentar por uma gravidez futura.

Conclusões

O risco de infertilidade associado ao tratamento antineoplásico e as diferentes opções disponíveis para preservar a fertilidade devem ser discutidos com as doentes antes do início do tratamento. A criopreservação de embriões é o melhor método para preservação da fertilidade da doente com cancro, devendo as restantes técnicas, nomeadamente a criopreservação de ovócitos e a criopreservação de tecido ovárico, ser oferecidas a doentes selecionadas, de preferência inseridas em protocolos de investigação clínica. O papel da proteção farmacológica do ovário com agonistas da GnRH durante a quimioterapia é ainda controverso, sendo necessários mais dados que comprovem a sua eficácia neste contexto. A referência destas mulheres, tão precocemente quanto possível após o diagnóstico, a especialistas em Medicina da Reprodução é crucial para que seja possível disponibilizar o procedimento com maior possibilidade de sucesso, sem comprometer o início atempado do tratamento antineoplásico. Para tal é fundamental uma boa cooperação entre as equipas responsáveis pelo tratamento destas doentes e as equipas de Medicina da Reprodução.

Bibliografia

- Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult focused risk-based care. *Pediatrics*. 2010;126:129-36.
- Fossa SD, Aass N, Moike K. Is routine pretreatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer? *Br J Urol*. 1989;64:524-9.

- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol*. 2002;20:1880-9.
- Schover LR, Ribicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86:697-709.
- Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer related infertility. *Gynecol Oncol*. 2005;97:90-5.
- Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer CI. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer*. 1999;80:801-7.
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4174-83.
- Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8:347-55.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-31.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility Preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005;83:1622-8.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al.; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001;345:1388-93.
- Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009;181:736-40.
- Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod*. 1998;13:3256.
- Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod*. 2005;20:774.
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer*. 2003;97:1624-9.
- Fabbri R, Pasquinelli G, Magnani V, Arpinati M, Battaglia C, Paradisi R, et al. Follicle features in adolescent and young adult women with Hodgkin's disease prior to chemotherapy: a preliminary report. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:799-805.
- Anderson RA, Wallace WHB. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:409-19.
- Lutchman SK, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1808-16.
- Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003;18:2368-74.
- Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod*. 2006;21:2583-92.
- Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med*. 1973;289:1159-62.
- Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer*. 1985;55:2364-72.
- Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukaemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med*. 1976;294:1143-6.
- Bakri YN, Pedersen P, Nassar M. Normal pregnancy after curative multiagent chemotherapy for choriocarcinoma with brain metastases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70:611-3.
- Hershkang A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril*. 2002;77:419-21.
- Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26:379-90.
- Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1304-12.
- Noyes N, Knopman JM, Melzer K, Fino ME, Friedman B, Westphal LM. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:323-33.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004;10:251-66.
- Rudick B, Oppen R, Paulson R, Bendikson K, Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010;94:2642-6.
- Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:769-76.
- Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:427-35.

33. Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M, Flamigni C. Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2004; 82:601-5.
34. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:72-9.
35. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*. 2008;89:1657-64.
36. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC. Combining ovarian tissue criobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril*. 2008;89:567-72.
37. Telfer EE, McLaughlin M. In vitro development of ovarian follicles. *Semin Reprod Med*. 2011;29:15-23.
38. Holzer HE, Tan SL. Fertility preservation in oncology. *Minerva Ginecol*. 2005; 57:99-109.
39. Rao GD, Chian RC, Son WS, Rao GD, Chian RC, Son WS, et al. Fertility preservation in women undergoing cancer treatment. *Lancet*. 2004;363:1829-30.
40. Son WY, Chung JT, Chian RC, Herrero B, Demirtas E, Elizur S, et al. A 38 h interval between hCG priming and oocyte retrieval increases in vivo and in vitro oocyte maturation rate in programmed IVM cycles. *Hum Reprod*. 2008; 23:2010-6.
41. Son WY, Chung JT, Herrero B, Dean N, Demirtas E, Holzer H, et al. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum Reprod*. 2008;23: 2680-5.
42. Oktay K, Demirtas E, Son WY, Lostritto K, Chian RC, Tan SL. In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril*. 2008;89:228.e19-22.
43. Demirtas E, Elizur SE, Holzer H, Gidoni Y, Son WY, Chian RC, et al. Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:520-3.
44. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril*. 2009;91:2391-8.
45. Reinblatt SL, Buckett W. In vitro maturation for patients with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26:121-6.
46. Söderström-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M, Serenius-Sirve S, Suikkari AM. Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. *Hum Reprod*. 2006;21: 1508-13.
47. Chian RC, Gilbert L, Huang JY, Demirtas E, Holzer H, Benjamin A, et al. Live birth after vitrification of in vitro matured human oocytes. *Fertil Steril*. 2009;91: 372-6.
48. Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med*. 2011;43:437-50.
49. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, et al. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum Reprod*. 2008;23:336-9.
50. Oktay K, Sönmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20:408-15.
51. Demeestere I, Moffa F, Peccatori F, Poirot C, Shalom-Paz E. Multiple approaches for individualized fertility protective therapy in cancer patients. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012: 961232.
52. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, Kossoy N, Cohen T, Almog B, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:19-23.
53. Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008;23:1007-13.
54. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update*. 2009;15:649-65.
55. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril*. 2011;95:695-701.
56. von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer*. 2009;45: 1547-53.
57. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril*. 2008;89:166-73.
58. Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):40-3.
59. Oktay K, Sönmezer M, Oktay O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist*. 2007;12:1055-66.
60. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update*. 2008;14:553-61.
61. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18:311-9.
62. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122:803-11.
63. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:906-14.e1-4.
64. Falorio S, Angrilli F, Fioritoni G. Gonadotropin-releasing hormone analog treatment for the prevention of treatment-related ovarian failure and infertility in women of reproductive age with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1087-93.
65. Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282:83-8.
66. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al.; German Hodgkin Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2010;21: 2052-60.
67. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011;96:1692-9.
68. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al.; German Breast Group Investigators. Effect of luteinizing hormone releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2334-41.
69. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:367-70.
70. Bloemers MC, Portelance L, Legler C, Renaud MC, Tan SL. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. A case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31:194-7.
71. Martin JR, Kodaman P, Oktay K, Taylor HS. Ovarian cryopreservation with transposition of a contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation. *Fertil Steril*. 2007;87:189.e5-7.
72. Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JY, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer—a combined approach from one referral center. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1111-5.
73. Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD 3rd. Oophoropexy and the management of Hodgkin's disease. A reevaluation of the risks and benefits. *Arch Surg*. 1986;121:1083-5.
74. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*. 1999;86:2138-42.
75. Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1993;49:206-14.
76. Agorastos T, Zafrakas M, Mastrominas M. Long-term follow-up after cervical cancer treatment and subsequent successful surrogate pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:250-1.
77. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: A case-control study. *Lancet*. 2002;360:361-7.
78. Green DM, Whittton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1070-80.
79. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwicz S, Glatte E, Hertz H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med*. 1998;338:1339-44.
80. Green DM, Whittton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:716-21.
81. Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE, Robison LL, Mertens AC, Winther JF, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: Gonadal dose reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:542-52.
82. Boice JD Jr, Tawn EJ, Winther JF, Donaldson SS, Green DM, Mertens AC, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys*. 2003;85: 65-80.
83. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;376:624-30.
84. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet*. 1998;62:45-52.
85. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer*. 1987;60:1143-50.
86. Winther JF, Boice JD Jr, Thomsen BL, Schull WJ, Stovall M, Olsen JH. Sex ratio among offspring of childhood cancer survivors treated with radiotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88:382-7.
87. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2002;20:2506-13.
88. Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, Green B, Sherman G. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ*. 1993;307:164-8.

89. Signorello LB, Friedman DL, Boice JD Jr. Congenital abnormalities: a legacy of cancer treatment? *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:358-9.
90. Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fosså SD. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Hum Reprod.* 2008;23:178-86.
91. Kenney LB, Nicholson HS, Brasseux C, Mills JL, Robison LL, Zeltzer LK, et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *A Childrens Cancer Group/National Institutes of Health Report. Cancer.* 1996;78:169-79.
92. Chow EJ, Kaminen A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, Mineau GP, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:887-94.
93. James WH. Occupations associated with low offspring sex ratios. *Am J Ind Med.* 1994;25:607-8.
94. Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol.* 1994;139:272-81.
95. Li FP, Gimbere K, Gelber RD, Sallan SE, Flamant F, Green DM, et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA.* 1987;257:216-9.
96. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1996;87:3045-52.
97. Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Müller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:259-63.
98. Pridjian G, Rich NE, Montag AG. Pregnancy hemoperitoneum and placenta percreta in a patient with previous pelvic irradiation and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1205-6.
99. Norwitz ER, Stern HM, Grier H, Lee-Parritz A. Placenta percreta and uterine rupture associated with prior whole body radiation therapy. *Obstet Gynecol.* 2001;98:929-31.
100. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2004;13:689-99.
101. Smith RA, Hawkins MM. Pregnancies after childhood cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:378-80.
102. Bar J, Davidi O, Goshen Y, Hod M, Yaniv I, Hirsch R. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:853-7.
103. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:167-71.
104. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer.* 1999;85:2424-32.
105. Danforth DN Jr. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1991;5:23-30.
106. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constone LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1205-11.
107. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:1265-72.
108. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:96-102.
109. Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Byrne J, Austin DF, Bragg K, et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet.* 1987;2:813-7.
110. Reintgen DS, McCarty KS Jr, Vollmer R, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer.* 1985;55:1340-4.